

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-114653

(43) 公開日 平成10年(1998) 5月6日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I		
A 6 1 K 31/35	A B J	A 6 1 K 31/35	A B J	
A 2 3 L 1/20	1 0 4	A 2 3 L 1/20	1 0 4	
1/30		1/30	A	
			Z	
1/304		1/304		
審査請求 未請求 請求項の数 7 F D (全 7 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平8-287344	(71) 出願人	591009004 太子食品工業株式会社 青森県三戸郡三戸町大字川守田字沖中68番地
(22) 出願日	平成 8 年(1996)10月11日	(72) 発明者	山口 正義 静岡県静岡市瀬名川1239番地の 1
		(74) 代理人	弁理士 佐藤 文男 (外 2 名)

(54) 【発明の名称】 骨形成促進および骨塩量減少防止用組成物

(57) 【要約】

【課題】 骨形成促進および骨塩量減少の防止効果を有する、骨粗鬆症や骨折などの治療および予防に有用な、食品または医薬品に使用することができる組成物を得ることを目的とする。

【解決手段】 骨形成促進および骨塩量減少防止の効果を有する組成物は、その主たる有効成分としてイソフラボンを含むことを特徴とする。特にイソフラボンに含まれるゲニステイン、殊にもゲニステインが摂取後1時間での血中濃度が 10^{-7} M以上となるように摂取することが望ましく、さらに、これらと共に血中濃度が 10^{-7} M以上の亜鉛を含むことが望ましい。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】 イソフラボンを主たる有効成分とすることを特徴とする骨形成促進および骨塩量減少防止用組成物

【請求項2】 ゲニステインを主たる有効成分とすることを特徴とする骨形成促進および骨塩量減少防止用組成物

【請求項3】 ゲニステインを主たる有効成分とすることを特徴とする骨形成促進および骨塩量減少防止用組成物

【請求項4】 有効成分として亜鉛塩を含むことを特徴とする請求項1ないし請求項3の何れかの骨形成促進および骨塩量減少防止用組成物

【請求項5】 亜鉛塩を添加したことを特徴とする豆腐

【請求項6】 亜鉛塩成分として牡蛎肉エキスを添加したことを特徴とする請求項5の豆腐

【請求項7】 ゲニステインを添加したことを特徴とする請求項5あるいは請求項6の豆腐

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は骨粗鬆症や骨折などの治療および予防に用いることのできる、骨形成促進および骨塩量減少防止組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】骨粗鬆症は、その病態である単位容積あたりの骨塩量の減少から、腰椎圧迫骨折や大腿骨頸部骨折などを引き起こしやすい。これらの骨折は、老人が「寝たきり」となる主要な原因となっている。また、女性には閉経によるエストロゲン分泌の低下から、閉経後骨塩量が急激に減少し、骨粗鬆症になりやすい。さらに、減少した骨塩量を上げることは容易ではなく、骨粗鬆症の治療は難しい。したがって、骨粗鬆症はその予防が重要であり、そのためには若いときから骨塩量を高めておくこと、および閉経後の急激な骨塩量の減少を抑制することが必要である。また、若年層においても、食生活の偏重によりカルシウム不足から生じる疾患が増加しつつある。

【0003】骨粗鬆症やカルシウム不足から生じる疾患の予防のためには、食事からの十分なカルシウムの摂取と、適度な運動が重要であり、この目的のために、これまで様々なカルシウム供給源が開発されてきた。しかし、腸管におけるカルシウム吸収は、カルシウム塩の形態や共存する他の食品成分の影響を受けることが知られており、カルシウム吸収機構の研究、カルシウムの吸収を促進するあるいは骨塩量減少を防止する食品成分の開発が求められている。

【0004】大豆種子は、イソフラボン成分を多く含んでいる。イソフラボンには、ダイジン、ゲニステイン、グリシチンとそれらにマロニル基が結合したものや、それらから糖がとれたアグリコンが存在している。近年、これらの成分に、抗腫瘍活性、女性ホルモン様活性などが

報告され注目を集めている。イソフラボンを飼料に添加して飼育したラットでイソフラボンの吸収を調べ、飼料摂取後に血中への吸収を確認した(R. King, J. Nutr. 126: 176-182, 1996)。また、このように経口摂取されたイソフラボンが大腿骨の骨密度を増加させるという報告もある(植杉ら、日本栄養食料学会 1996)。また、亜鉛が骨形成の刺激および石灰化の活性因子として重要な役割を果たしていることがインビボ(Metabolism, 35, 773, 1986, Biochem. pharmacol., 35, 773, 1986)やインビトロ(Biochem. pharmacol., 36, 4007, 1987, 37, 4075, 1988)に示されており、さらに、亜鉛が骨蛋白合成を刺激することが示されている(Biochem. pharmacol., 37, 4075, 1988)。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】この発明は、骨生成促進および骨塩量減少の防止効果を有する、骨粗鬆症や骨折などの治療および予防に有用な、食品または医薬品に使用することができる組成物を得ることを目的としている。

【0006】

【課題を解決するための手段】この発明の骨形成促進および骨塩量減少防止効果を有する組成物は、イソフラボンを主たる有効成分として含むことを特徴とする。特にイソフラボンに含まれるゲニステイン、殊にもゲニステインを主たる有効成分として含むことが望ましい。さらに、これらのイソフラボン、ゲニステイン、ゲニステインと共に亜鉛塩を含むことが望ましい。そして、これらのイソフラボン、ゲニステイン、ゲニステインおよび亜鉛は、摂取1時間後の血中濃度が 10^{-7} M濃度以上の濃度となるように投与する。

【0007】

【作用】本発明者らは、カルシウム代謝に影響をおよぼす因子に関して鋭意研究の結果、ゲニステインと亜鉛塩が骨成分を増強させることを見出し、この新しい知見に基づいて本発明を完成させたものである。本発明の組成物の作用および効果は、50週齢の老齢ラットの大腿骨骨幹部組織(培養細胞)に本発明の組成物を加えて培養した実験によって明らかにされた。すなわち、骨組織培養物にゲニステイン、ゲニステイン、亜鉛塩を加え、石灰化促進酵素アルカリ性ホスファターゼ活性、骨組織中細胞数の指標としてのDNA量および骨塩量としてのカルシウムを測定した結果、以下の事実が明らかとなった。アルカリ性ホスファターゼ活性、DNA量およびカルシウムが有意に上昇し、ゲニステイン、ゲニステインと亜鉛塩を共存させることで、相乗効果によりそれぞれの効果は高められたものと考えられた。この結果から、本発明の組成物は、骨形成促進作用や老化に伴う骨代謝活性の減弱による骨塩量の減少を防止する作用を有しており、骨粗鬆症や骨折の治療および骨粗鬆症の予防に有用であることが期待された。

【0008】

【実験例】以下実験例によって、本発明をさらに詳細に説明する。

(実験方法)

1. 培養液および試薬

タルベッコ変法イーグル培地、ペニシリンーストレプトマイシン混合溶液(5000U/ml-5000μg/ml)はGibco Laboratreis (Grand Island N.Y., USA)から購入した。牛血清アルブミン、シクロヘキシミドはSigma Chemical Co. (St. Louis, MO., USA)から入手した。ジビコロネート、硫酸亜鉛およびその他の試薬は、高純度製品を用い、和光純薬(株)から購入した。ゲニステイン(Genistein)並びにゲニスチン(Genistin)は、Sigma Chemical Co. から購入した。ゲニステインとゲニスチンは、エタノールに溶解し、その他の試薬は、精製蒸留水に溶解した。

【0009】2. 供試動物

ウィスター系ラット(雌、4週齢と50週齢)を日本SLC(浜松)から購入し、オリエンタル酵母(株)製(MF)の固形飼料(1.1%Ca, 1.1%P)と精製蒸留水を自由に摂取させた。

【0010】3. 骨組織培養法

ラットはジエチルエーテルで麻酔後、大腿骨を無菌的に摘出し、冷0.25Mしょ糖溶液中で骨髄を洗浄し、骨幹部と骨幹部組織に分けた。大腿骨骨幹部組織を細分化し、タルベッコ変法イーグル培養液(0.25%BSA、1%ペニシリンーストレプトマイシン含有)中にゲニステイン、ゲニスチン、硫酸亜鉛(最終濃度として 10^{-4} Mになるように添加)を加え35mm dish中において、24時間培養した。この培養は5%CO₂、37℃の条件下でCO₂インキュベータ中で行った。

【0011】4. 骨組織中の亜鉛とカルシウム量の測定
培養した大腿骨骨幹部組織を0.25Mしょ糖溶液中で軽く洗浄し、100℃で約6時間乾燥器中で乾燥した。その乾燥重量を測定した後、試験管に入れ、濃硫酸3mlを添加して、24時間120℃で分解した。これを試料液として、亜鉛量とカルシウム量を原子吸光度計で定量した。亜鉛とカルシウム量は、骨乾燥重量1g当たりのμgあるいはmgとして表示した。

【0012】5. 骨アルカリ性ホスファターゼ活性の測定

大腿骨骨幹部組織を冷0.25Mしょ糖溶液で洗浄

後、冷6.5mMバビタール緩衝液(pH7.4)3ml中で破碎し、60秒間の超遠心処理をした。さらに3000rpmで5分間遠心処理をし、その上清画分を酵素溶液として用いた。骨アルカリ性ホスファターゼ活性は、Walter および Schutt の方法に従って測定した。酵素反応は、基質としてp-ニトロフェノールリン酸二ナトリウムを含む0.1Mジエタノールアミン塩酸緩衝液(pH9.8)2mlに酵素溶液0.05mlを加えることにより反応を開始させ、37℃、30分間インキュベーションを行った。0.05N NaOH 10mlを加えることにより、反応を停止させ、遊離したp-ニトロフェノールを分光光度計(405nm)で測定した。酵素活性は、インキュベーション1分間の反応で生成したp-ニトロフェノール量(nmol)を使用した酵素蛋白質量(mg)当たりで表示した。

【0013】6. 骨組織中DNA量の測定

大腿骨骨幹部組織を冷0.25Mしょ糖溶液で洗浄し、水分除去後、湿重量を測定した。これを0.1N NaOH 4.0ml中で破碎し、4℃、24時間振とう、抽出した。その後、3000rpmで5分間遠心処理し、上清画分をDNA測定用試料とした。DNA量の測定は、Ceriottiの方法に従って行った。試料2.0mlに濃塩酸1.0mlおよび0.04%インドール溶液1.0mlを加え、試験管にアルミキャップを被せ、沸騰水浴中で10分間加熱した後、氷中で急冷することによって反応を停止させた。クロロホルム4.0mlで3~4分間の抽出を数回繰返し、分光光度計(490nm)でDNA量を測定した。DNA量は、骨組織湿重量(g)当たりで表示した。

【0014】7. 統計処理法

各々の測定値の有意差検定は、Student's t-testを用いて行った。危険率5%以下のものを有意差有りとした。

【0015】8. 結果

ラット大腿骨の骨幹部組織(海綿骨)における骨成分(石灰化促進酵素アルカリ性ホスファターゼ活性、骨組織中の細胞数の指標としてのDNA、骨組織中の骨塩量としてのカルシウム)について、若齢ラット(4週齢)に比較して老齢ラット(50週齢)の場合には著しい減少が認められた。

【表1】

老齢ラット大腿骨骨幹端部組織中の骨成分の減少

骨成分	若齢ラット (4週齢)	老齢ラット (50週齢)
亜鉛($\mu\text{g/g}$ 乾燥重量)	27.2 \pm 2.59	11.5 \pm 0.52
カルシウム(mg/g 乾燥重量)	222.6 \pm 6.4	172.8 \pm 10.3
DNA(mg/g 湿重量)	3.163 \pm 0.173	2.510 \pm 0.056
アルカリ性ホスファターゼ活性 ($\mu\text{mol/min/mg}$ 蛋白質)	2315.0 \pm 0.095	0.731 \pm 0.067

各値は、6匹のラットの骨組織から得られた結果を示す *【表2】
(平均値 \pm 標準偏差)。

*

老齢ラット大腿骨骨幹端部組織中の骨成分の亜鉛とゲニステインの効果

処理区	カルシウム (mg/g 乾燥重量)	DNA (mg/g 湿重量)	アルカリ性 ホスファターゼ活性 (nmol/min/mg 蛋白質)
亜鉛無添加 対照区	181.0 \pm 4.1	2.456 \pm 0.052	0.910 \pm 0.046
ゲニステイン	214.7 \pm 3.9	3.196 \pm 0.060	1.572 \pm 0.070
ゲニスチン	203.6 \pm 4.0	3.159 \pm 0.038	1.543 \pm 0.062
亜鉛添加 対照区	217.6 \pm 10.4	3.074 \pm 0.185	1.520 \pm 0.125
ゲニステイン	272.0 \pm 2.3	3.849 \pm 0.064	2.596 \pm 0.110
ゲニスチン	202.3 \pm 4.3	3.127 \pm 0.047	1.833 \pm 0.054

各値は、6匹のラットの骨組織の24時間培養後の測定結果を示す(平均値 \pm 標準偏差)。

【0016】老齢ラットから得た大腿骨の骨幹端部組織を培養(24時間)し、培養液中にゲニステイン(10^{-5}M)、ゲニスチン(10^{-6}M)、硫酸亜鉛(10^{-5}M)を加えると上記骨成分のすべてにおいて有意に上昇した。ゲニステイン(10^{-5}M)と硫酸亜鉛(10^{-5}M)を共存させて24時間培養すると、それぞれの効果は高められ、相乗効果もたらされることが判る。しかし、ゲニスチン(10^{-6}M)と硫酸亜鉛(10^{-5}M)との組合せでは、アルカリ性ホスファターゼ活性についてのみ、相乗効果が見られる。この結果から、大豆成分のゲニステインと生体必須微量栄養素の亜鉛とを組み合わせた組成物が、骨形成促進による治療や老化に伴う骨代謝活性の減弱による骨塩量の減少を防止しうる有効な組成物であることが判明した。これにより、老化性骨粗鬆症の発症を食品成分により予防できる可能性を開いたものである。

【0017】

【実施例】

実施例1 製剤

30 ゲニステイン 50g
硫酸亜鉛 50g
トウモロコシデンプン 125g
結晶セルロース 25g
上記成分を均一に混合して、7.5%ヒドロキシビロビルセルロース水溶液200mlを加え、押し造粒機により、直径0.5mmスクリーンを用いて顆粒とし、直ちにマルメライザーにより丸めた後、乾燥して顆粒剤とした。

【0018】実施例2 豆腐

40 豆乳 1000g
ゲニステイン 5g
牡蛎ニクエキス(亜鉛として1%以上) 5g
上記成分を均一に混合して、豆腐用凝固剤を添加して凝固させ、豆腐とした。

【0019】

【発明の効果】上記のようにこの発明の骨形成促進および骨塩量減少防止の効果を有する組成物は、摂取し易い顆粒剤として服用するのみならず、日常的に食する食品とし、違和感なく容易に摂取出来るので、高齢者の骨粗

50 鬆症の治療および予防に特に有用であり、若年層におい

ても、食生活の偏重によりカルシウム不足から生じる疾患 * 患の治療・予防に高い効果を奏する。

【手続補正書】

【提出日】平成8年10月30日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

【補正方法】変更

【補正内容】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は骨粗鬆症や骨折などの治療および予防に用いることのできる、骨形成促進および骨塩量減少防止用組成物に関する。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正内容】

【0004】大豆種子は、イソフラボン成分を多く含んでいる。イソフラボンには、ダイジン、ゲニスチン、グリシチンとそれらにマロニル基が結合したものや、それらから糖がとれたアグリコンが存在している。近年、これらの成分に、抗腫瘍活性、女性ホルモン様活性などが報告され注目を集めている。イソフラボンを飼料に添加して飼育したラットでイソフラボンの吸収を調べ、飼料摂取後に血中への吸収が確認されている(King R. et al., J. Nutr. 126:176-182, 1996)。また、このように経口摂取されたイソフラボンが大腿骨の骨密度を増加させるという報告もある(植杉ら、日本食料栄養学会第50回大会1996)。また、亜鉛が骨形成の刺激および石灰化の活性因子として重要な役割を果たしていることがインビボ(Yamaguti M. et al. Metabolism, 35:1044-1048, 1986, Yamaguti M. Biochem. pharmacol., 35:773, 1986)やインビトロ(Yamaguti M. et al. Biochem. pharmacol., 36:4007, 1987, Yamaguti M. et al. Biochem. pharmacol., 37:4075, 1988)に示されており、さらに、亜鉛が骨蛋白合成を刺激することが示されている(Biochem. pharmacol., 37, 4075, 1988)。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正内容】

【0005】

【発明が解決しようとする課題】この発明は、骨形成促進および骨塩量減少の防止効果を有する、骨粗鬆症や骨折などの治療および予防に有用な、食品または医薬品に使用することができる組成物を得ることを目的としている。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正内容】

【0008】

【実験例】以下実験例によって、本発明をさらに詳細に説明する。

(実験方法)

1. 培養液および試薬

ダルベッコ変法イーグル培地、ペニシリン・ストレプトマイシン混合溶液(5000U/ml-5000μg/ml)はGibco Laboratories (Grand Island N. Y., USA)から購入した。牛血清アルブミンR(BSA)、シクロヘキシミドはSigma Chemical Co. (St. Louis, MO., USA)から入手した。ジビコロネート、硫酸亜鉛およびその他の試薬は、高純度製品を用い、和光純薬(株)から購入した。ゲニステイン(Genistein)並びにゲニスチン(Genistin)は、Sigma Chemical Co. から購入した。ゲニステインとゲニスチンは、エタノールに溶解しその他の試薬は、精製蒸留水に溶解した。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正内容】

【0011】4. 骨組織中の亜鉛とカルシウム量の測定
培養した大腿骨骨幹端部組織を0.25Mしよ糖溶液中で軽く洗浄し、100℃で約6時間乾燥器中で乾燥した。その乾燥重量を測定した後、試験管に入れ、濃硫酸3mlを添加して、24時間120℃で分解した。これを試料液として、亜鉛量とカルシウム量を原子吸光度計で定量した。亜鉛とカルシウム量は、骨乾燥重量1g当たりのμgあるいはmgとして表示した。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正内容】

【0013】6. 骨組織中DNA量の測定

大腿骨骨幹端部組織を冷0.25Mしょ糖溶液で洗浄し、水分除去後、湿重量を測定した。これを0.1N NaOH 4.0ml中で破碎し、4℃、24時間振とう、抽出した。その後、3000rpmで5分間遠心分離し、上清画分をDNA測定用試料とした。DNA量の測定は、Ceriottiの方法に従って行った。試料2.0mlに濃塩酸1.0mlおよび0.04%インドール溶液1.0mlを加え、試験管にアルミキャップを被せ、沸騰水浴中で10分間加熱した後、水中で急冷することによって反応を停止させた。クロロホルム4.0mlで3～4分間の抽出を数回繰返し、分光光度計(490nm)でDNA量を測定した。DNA量は、骨組織湿重量(g)当たりで表示した。

*【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正内容】

【0015】8. 結果

ラット大腿骨の骨幹端部組織(海綿骨)における骨成分(石灰化促進酵素アルカリ性ホスファターゼ活性、骨組織中の細胞数の指標としてのDNA、骨組織中の骨塩量としてのカルシウム)について、若齢ラット(4週齢)に比較して老齢ラット(50週齢)の場合には著しい減少が認められた。

【表1】

*

老齢ラット大腿骨骨幹端部組織中の骨成分の減少

骨成分	若齢ラット (4週齢)	老齢ラット (50週齢)
亜鉛($\mu\text{g/g}$ 乾燥重量)	27.2 \pm 2.59	11.5 \pm 0.52
カルシウム(mg/g 乾燥重量)	222.6 \pm 6.4	172.8 \pm 10.3
DNA(mg/g 湿重量)	3.163 \pm 0.173	2.510 \pm 0.056
アルカリ性ホスファターゼ活性 ($\mu\text{mol/min/mg}$ 蛋白質)	2.315 \pm 0.095	0.731 \pm 0.067

各値は、6匹のラットの骨組織から得られた結果を示す(平均値 \pm 標準偏差)。

【表2】

老齡ラット大腿骨骨幹端部組織中の骨成分の亜鉛とゲニステインの効果

処理区	カルシウム (mg/g 乾燥重量)	DNA (mg/g 湿重量)	アルカリ性 ホスファターゼ活性 ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋白質)
亜鉛無添加			
対照区	181.0 \pm 4.1	2.456 \pm 0.052	0.910 \pm 0.046
ゲニステイン	214.7 \pm 3.9	3.196 \pm 0.050	1.572 \pm 0.070
ゲニスチン	203.6 \pm 4.0	3.159 \pm 0.038	1.543 \pm 0.062
亜鉛添加			
対照区	217.6 \pm 10.4	3.074 \pm 0.185	1.520 \pm 0.125
ゲニステイン	272.0 \pm 2.3	3.849 \pm 0.064	2.596 \pm 0.110
ゲニスチン	202.3 \pm 4.3	3.127 \pm 0.047	1.833 \pm 0.054

各値は、6匹のラットの骨組織の24時間培養後の測定結果を示す（平均値 \pm

標準偏差）。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正内容】

【0016】老齡ラットから得た大腿骨の骨幹端部組織を培養（24時間）し、培養液中にゲニステイン（ 10^{-5} M）、ゲニスチン（ 10^{-5} M）、硫酸亜鉛（ 10^{-5} M）を加えると上記骨成分のすべてにおいて無添加の対照区と比較して有意に上昇した。ゲニステイン（ $1 \times$

10^{-5} M）と硫酸亜鉛（ 10^{-5} M）を共存させて24時間培養すると、それぞれの効果は高められ、相乗効果がもたらされることが判る。しかし、ゲニスチン（ 10^{-5} M）と硫酸亜鉛（ 10^{-5} M）との組合せでは、アルカリ性ホスファターゼ活性、についてのみ、相乗効果が見られる。この結果から、大豆成分のゲニステインと生体必須微量元素の亜鉛とを組み合わせた組成物が、骨形成促進による治療や老化に伴う骨代謝活性の減弱による骨塩量の減少を防止しえる有効な組成物であることが判明した。これにより、老化性骨粗鬆症の発症を食品成分により予防できる可能性を開いたものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

A61K 31/70

33/30

35/56

// C07D 311/36

C07H 17/07

識別記号

ADT

ADD

FI

A61K 31/70

33/30

35/56

C07D 311/36

C07H 17/07

ADT

ADD

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.